PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number:

04-243838

(43)Date of publication of application: 31.08.1992

(51)Int.Cl.

A61K 45/00 A61K 9/00 A61K 31/215 A61K 31/225 A61K 31/265 A61K 31/365 C07D309/30

(21)Application number: 03-154806

(22)Date of filing:

: 03-154806 26.06.1991 (71)Applicant : MERCK & CO INC

(72)Inventor: ALBERTS ALFRED W

LUI CHUNG Y

REPTA ARNOLD J SCOLNICK EDWARD M

(30)Priority

Priority number : 90 544288 Priorit

Priority date: 26.06.1990

Priority country: US

(54) PROMOTION OF LOWERING OF PLASMA CHOLESTEROL LEVEL

(57)Abstract:

PURPOSE: To promote lowering of plasma cholesterol level by administering HMG-CoA reductase inhibitor while carrying out time

control.

CONSTITUTION: Therapeutically effective amount of HMG-CoA reductase inhibitor, preferably a compound of formula I or formula II [R1 is a substitutable 1-10C alkyl or 3-8C cycloalkyl; R2 is methyl, a substitutable 1-10C alkyl, a 1-5C alkoxycarbonyl or OH; R3 is H or substitutable 1-5C alkyl or 2,3- dihydroxypropyl; (a) to (d) are each single bond or one of them is double bond or both of (a) and (c) or both of (b) and (d) are double bond], e.g. 7-[1,2,6,7,8,8 a,(R)-hexahydro-2(S), 6(R)-dimethyl-8(S)-(2,2-dimethylbutryloxy) naphthalenyl-1(S)]-3(R),5(R) dihydroxyprapanoic acid is administered while carrying out time control. The medicine is preferably used in the form of a sustained release pharmaceutical preparation containing hydroxypropyl methyl cellulose in addition to the inhibitor.

(19)日本国特許庁 (JP)

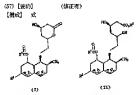
(12) 公開特許公報(A)

(II)特許出願公用番号 特開平4-243838

(43)公開日 平成4年(1992)8月31日

(51) Int.Cl.*		織則配号	庁內整理番号	FI	技術表示個所
A61K			8415-4C		
	9/00	I			
;	31/215	ABX	8413-4C		
;	31/225	AED	8413-4C		
:	31/265		8413-4C		
				審查請求 未請求	t 請求項の数30(全 12 頁) 最終頁に続く
(21) 出題番号		特順平3-154806		(71)出題人	390023526
					メルク エンド カムパニー インコーボ
(22) 出題日		平成3年(1991) 6	月26日		レーテツド
					MERCK & COMPANY INC
(31)優先權主	强备号	544288			OPORATED
(32) 優先日		1990年6月26日			アメリカ合衆国、ニュージヤーシイ、ロー
(33) 優先権主	張国	米国 (US)			ウエイ, イースト リンカーン アヴエニ
					ユー 128
				(72) 発明者	アルフレッド ダブリユ アルパーツ
					アメリカ合衆国、08540 ニュージヤーシ
					イ, プリンストン, セイヤー ドライヴ
					194
				(74)代理人	弁理士 岡部 正夫 (外6名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血漿コレステロールレベルの低下増進方法



(上記或中: R² はC₁₋₁₉アルキル、電換C₁₋₁₁アルキルなど; R² はメチル、電換C₁₋₁₉アルキルなど; R³ はメチル、電換C₁₋₁₉アルキルなど; R³ 単結合を表すか又はa, b. c及びdのうち1つは二盛結合を表すか又はa, b. c及びdのうち1つは二盛結合を表すか又はa及びc 次方もしくはb及びd 欠方は一定数給を表すか又はa及びc

又はその数学上許容される基から選択されるHMG-CoAレダクターゼ图書剤及びヒドロキンプロピルメテ ルセルロースからなる医薬組成物及びそれを用いての血 駅コレステロールレベルの低下を増進するための方法。 [効果] 血漿コレステロールレベルの福司のγは改善 的減少を意外にも示し、更に質問的急速放出視めの経口 な多が利用された場合における同様のパラメーターと比 核して対象の血液中で循環するHM G - C o A レダクタ ー ゼ医語解の風を有意に減りさせる。

(11)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 血漿コレステロールレベルの低下をそれ が必要な対象において高めるための方法であって、血漿 コレステロールレベルの相当的又は改善的減少を示し、 更に慣用的急速放出剤形の海口投与と比較した場合に対 条の向減中で領環するHMG-CoAレダクターゼ原告 剤の量を有数に減少させるように、上記対象に無震性の 治療上有効量のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤を時 間制御器与することからなる方法。

【請求項2】 時間制御投与が6~24時間にわたる使 10 用環境へのHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の継続的 導入である、請求項1組載の方法。

【請求項3】 無毒性の治療上有効量のHMG-CoA レダクターゼ関密剤の時間制御投与が使用環境中への治 療活性成分の副弾放出のためにドラッグデリバリー装置 を用いて行われる、請求項2記載の方法。

【請求項4】 ドラッグデリバリー装置が拡散制御シス テム、浸透装置、溶解削御マトリックス及び侵食/分解 俺マトリックスからなる群より選択される、請求項3紀 載の方法。

【請求項5】 ドラッグデリバリー装置が:

(A)(a) 拡散水溶性HMG-CoAレダクターゼ阻害額 及び

(b) 浸透性有効剂

- からなるコア領成例:並びに
- (B) 上記コア組成物を包囲しかつ
- 水に浸透性であるが但し郷質に実質上非浸透性で あるポリマー物質及び
- (ii) (i) 及び(ii)の総重量に対して0.1~75重量 %の全体に分散された

少なくとも1種の水浸出性孔形成際加剤から製造される 非水溶性壁:又は

(C) 上記コア組成物を包囲しかつコア組成物に実質上 非母務性で使用環境下における外接の通過に対して浸透 性である学浸漬往物質から製造される実質上無孔の非水 溶性壁(前記壁は非水溶性壁から治療剤放出用の手段を 有する);からなる、精求項4記載の方法。

【離太項6】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物 *i* :

(a) 非水溶性非拡散性荷電樹脂及び

(b) 上記謝脂と同様の蓄電を育する拡散水溶性イオン化 HMG-CoAレダクターゼ組密剤からなる、結束項5 記載の方法。

【請求項7】 ドラッグデリバリー装置のコア組成物 ж.

- (a)(i) 全体に分散された少なくとも1種の孔形成添加 剤を含有する非水溶性コートで包囲され又は(11)マトリ ックス基質に分散された熔解度調節剤及び
- (b) 拡散水溶性HMG-CoAレダクターブ過害剤から なる、満環項5記載の方法。

【請求項8】 HMG-CoAレダクターゼ図密剤が下 記構造式(1)及び(11)の化合物;

ME L I a, go

(上記式中: R! は(1) C1-11 アルキル (2) 置換C₁₋₁・アルキル(1以上の置換基は:

(a) ヒドロキシ

(E)

- (b) Cros アルコキシカルポニル
- (c) C₁₋₅ アシルオキシ
- (d) Cs.s シクロアルキル (e) フェニルである)
- 20 (3) C1-s シクロアルキルである; R2 は(1) メチル
 - (2) 置後C1-10アルキル (置換基は:
 - (a) ヒドロキシ
 - (b) C₁₋₈ アシルオキシである)
 - (3) C₁₋₄ アルコキシカルボニル
 - (4) ヒドロキシである; R' は(1) 水素
 - (2) C₁₋₅ アルキル (3) 置換C1.5 アルキル (置換基は:

 - (a) フェエル (b) ジメチルアミノ
- 80 (c) アセチルアミノである)

(4) 2, 3-ジヒドロキシブロビルである; a, b, c 及びdは各々単結合を表すか又はa, b, c及びdのう お1つは二重結合を表すか又はa及びc 双方もしくはら 及びd 双方は二重結合を表すが、但しnが二重結合であ る場合にR* はメチル、耐染C1-10アルキル又はC1-9 アルコキシカルボニルである] 又はその薬学上許容され る塩である、請求項1記載の方法。

【請求項9】 R' はC...o アルキルである: R* はメ チル又はヒドロキシである、諸求項8記載の方法。

【請求項10】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤 *****:

(1) 7- [1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - \++++ ドロ-2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) -(2、2-ジメチルプチリルオキシ) ナフタレニルー1 (S)) -3 (R) , 5 (R) -ジヒドロキシヘプタン 酸:

(2) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒ ドロー2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2

(S) - メチルプチリルオキシ) ナフタレニルー I (S) 1 - 8 (R) 、5 (R) -ジヒドロキシヘブタン

http://www4.ipdl.inpit.go.jp/TD/web008/20110913225619427806.gif

3

雄:

- (3) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) ヘキサヒ ドロ-2 (S) -メチル-6 (R) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) - メテルプテリルオキシ) ナフタレ ニル-1(S)]-3(R),5(R)-ジヒドロキシ ヘプタン酸:及び
- (4) 7- [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) -ヘキサヒ ドロ-2 (8) -メチル-6 (8) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルプチリルオキシ) ナフタレ ヘプタン酸;からなる群より選択される、請求項9記載
- の方法。 【請求項11】 HMG-CoAレダクターゼ阻密剤
- 'n: (1) 6 (R) - (2 - (8 (S) - (2 (S) -メチル プテリルオキシ)-2(S),6(R)-ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒドロテフテ ル-1(S)] エチル]-4(R)-ヒドロキシ-3。 4, 5, 6ーサトラヒドロー2Hーピランー2ーオン;
- 及び (2) 6 (R) - (2-(8 (S) - (2, 2-ジメチル プチリルオキシ) -2 (S)、6 (R) -ジメチルー 1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒドロナフチ ル-1(S)) エチル) -4(R) -ヒドロキシー3,
- 5,6ーチトラヒドロー2H-ピランー2ーオン; からなる形より選択される、消水項9記載の方法。
- 【請求項12】 a) 請求項8記載の化合物から選択さ れるHMG-CoAレダクターゼ阻害剤及び
- b) × hthK15M, × hthE5, × hthE4M 又はそれらの組合せから選択されるヒドロキシブロビル 80 頃18記載の徐放性医薬組成物。 メチルセルロースからなる徐放性医薬組成物。
- 【請求項13】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剂が 単位投業量の4~17重量%、ヒドロキシプロピルメチ ルセルロースが19~43重量%である、請求項12記 載の組成物。
- 【請求項14】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が 単位設薬量の約16~17重量%、ヒドロキシブロビル メチルセルロースが約28~34重量%である、請求項 13記載の組成物。
- ďς:
- a) 約20~21重量%のメトセルE5及び約8~9重
- b) 約8~9重量%のメトセルE6及び約24~25重 量%のメトセルK15M:又は

量%のメトセルK15M:

- c) 約33~34 3量%のメトセルK15M;から選択 される、請求項14記載の組成物。
- 【請求項16】 約16~17重量%のHMG-CoA レダクターゼ阻害剤、28~34重量%のヒドロキシブ

- 0、01~0、02重量%の酸化防止剤、1、9~2、 1 重量光の結合剤及び約1 重量光の循沢剤からなる、譜 求項1.4記載の程成物。
- 【請求項17】 HMG-CoAレダクターゼ阻害額が ロバスタチンである、請求項15記載の組成物。
- [請求項18] (a) 約16~17重量%のロバス タチン、約20~21重量%のメトセルE5及び約8~ 9 重量%のメトセルK15 M:
- (b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量 ニルー1 (S)] -3 (R), 5 (R) ージヒドロキシ 10 %のメトセルE5及び約24~25塩量%のメトセルK 15M:又は
 - (c) 約16~17重量%のロパスタチン及び約33~3 4 重量%のメトセルK15M;から選択される、請求項 17記載の組成物。
 - 【請求項19】 約16~17重量%のロバスタチン、 47~48重量%のラクトース、4.0~4、2重量% のアピセルPH101、0.010~0.020重量% のプチル化ヒドロキシアニソール、20、5~20、7 **重量%のメトセルE5、8、2~8、4重量%のメトセ**
 - 20 ルK15M、1、9~2、1 重量%のクルセルKF及び 約1 重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求 項18記録の徐放姓医薬組成物。
 - 【請求項29】 約16~17重量%のロバスタチン。 39~40重量%のラクトース、8.2~8.4重量% のアピセルPH101、0.010~0.020重量% のプチル化ヒドロキシアニソール、8,2~8,4重量 %のメトセルE5、24、7~24、9重量%のメトセ ルK15M、1、9~2、1重量%のクルセルKF及び 約1重量%のステアリン酸マグネシウムからなる、請求
 - 【結束項21】 約16~17重量%のロバスタチン、 31~32重量%のラクトース、16、4~16.6単 ■%のアピセルPH101、6、010~0、020重 量%のプチル化ヒドロキシアニソール、33~34重量 %のメトセルK15M、1.9~2.1 掌量%のクルセ ルKF及び約1重量%のステアリン酸マグネシウムから なる、請求項18記載の除放性医薬組成物。
- 【請求項22】 HMG-CoAレダクターゼ開答剤が 単位投稿品の約4~12氧品%、ヒドロキシプロビルメ 【辯求項15】 ヒドロキシプロビルメチルセルロース 40 チルセルロースが約19~43重量%である、結求項1 3 記載の組成物。
 - 【請求項23】 ヒドロキシブロビルメチルセルロース
 - (a) 約38~40重量%のメトセルK15M;
 - (b) 約19~20重量%のメトセルE4M:
 - (c) 約42~43重量%のメトセルK 15M:から選択 される、請求項22記載の組成物。
 - 【請求項24】 HMG-CoAレダクターゼ阻害剤が シンパスタテンである、請求項23記載の組成物。
- ロビルメチルセルロース、47~52重量%の香釈剤、50 【請求項25】 (a) 約4~5重量%のシンパスタチン

及び約19~20重量%のメトセルE4M;

(h) 約4~5 車量%のシンパスタチン及び38~49 車 量%のメトセルK15M;

- (c) 約11~12重量%のシンパスタテン及び約19~ 20重量%のメトセルE4M;
- (d) 約11~12重量%のシンパスタチン及び42~4 3重量%のメトセルK15M;
- (e) 約7~8 重量%のシンパスタチン及び89~40 重量%のメトセルK15M;又は
- (1) 約7~8 額量%のシンパスタテン及び19~20億 20 ステロール企業剤として時月のため現在布販されているのメトセルB4M;から選択される、請求明24億 あれた中間を完全を対すると予防される者物投棄品 数の担定物。
- 【酵菜項26】 約4~12重量%のシンパスタチン、 19~43重量%のヒドロキシブロビルメチルセルロー
- 19~43 巡監※のヒドロキシプロビルメチルセルロー ス、34~66 単量※の冷転制、3~4。2 単量※の酸 化防止剤/安定剤、約2 重量※の始合剤及び約1 重量※ の希景剤からなる、請求項24 記載の組成物。
- 【講家項28】 約5 連載気のシンパスタデン、約42 ~43 道景やのラクトース、約5 進量%のアビゼルPH 101、約3~4 重量%の酸に防止剤/変定剤、約38 ~40 重量%のメトセルK15M、約1.9~2.1重 景外のグルセルLF及び約1 電量%のステプリン費マダ ネシウムからなる、請求項24節数の除放佐医薬組成 物。
- 【湖東東 2 9】 約11~12 短量がのシンバスタテン、約5~6 5重量%のウクトース、約5~6 重量% のアピセルドド101、約4~5 重量%の砂度(防止剤/ 安定制、約19~20重量%のメトセルE4州、約1. 9~2.1重量光のウルセルLF及び約1重量%のステ アリン酸マグネシウムからなる、前東東24 初端の徐欽 佳度発知政策。
- 【請求項 8 0] 約 1 ~ 1 2 重量%のシンパスタチン、約 2 8 ~ 3 0 重量%のラクトース、約 5 ~ 6 重量%のアビセルP F I 1 0 1 、約 4 ~ 5 重量%の配化防止剂 / 卯 安定剤、約 4 2 ~ 4 3 重電%のストセルK I 5 M、約 1. 9 ~ 2、1 重量%のクルセルL F 及び約1 重量%のステリン酸マグネシウムからなる、糖学項 2 4 記載の 検放極度解放物。

【発明の群綱な説明】

- 【0001】 商コレステロール血症は西洋諸国における 死亡及び不能の筆項原因であるアテローム性動脈硬化症 及び配状動脈疾患に関する主要リスク因子の1つである ことが知られている。
- 【0002】しかしながら、HMG-CoAレダクター 50 452号。第4,200,098号、第4,285,9

- 七箇業の色書でコレステロール生合成を制限することに り機能する非常におきな抗菌コレステロール血産弾 ある患弱が知られている。これらの強剤としてはメバス タチン、ロパスタチン及びプラパスタテンのような天然 発態重複数びビシンパスタチンのような半合成頻繁体が メス
- 100031 活性剤としてロバスタチンを含むメバコア (MEVACOR (随語)) 及び特性剤としてシンパス タチンを含むソコア (2000 (両部)) がは高コレステロールを変刺として使用のため現在用販されてい の者事件用の発色を減少すると下想される有効较楽 の低下は、これらの感動が高コレステロールを虚の生態 流敏計画に関して認めて有益となるかどうかに関係して
- 【00 0 4】 統高コレステロール重定別はトにおいて 動態硬化症、アテローム性動態硬化能、素精血症、素核 低高コレステロール血症及び環境理想の治療化常用であ る。それらはカブセル、蛇綿、往射線剥等の耐で低口ス は非経口投与される。経口ルートを用いることが通常 ましい。用値はヒト患者の年令、高コレステロール重症 の重腐症、体重及が低の条件に応じて寒々であるが、但 し成人の1日起は約2~200回(好ましくは10~ 100回)の範囲がであり、これは2~4回に分けて校 与してもよい。更に減い用量でも必要に応じて用いられ ることが終生しい。
- 【0005】 制御された又は持続化された放出投添を用いた場合、所定1日接続量の1度投与でピーク素物画集レベルを低下しながら増当的又は改善的治療効果を発揮するように長時間(即ち6~24時間)にわたり薬物を
- 89 患者に放出できる。応答は、肝保がこれら抗高コレステ ロールは重視の作用序位であるため吸収された実物の改 急された飛騰補間により行われるようである。このアプ ローチのもう1つの利点は循環薬物に伴う副作用の潜在 的減少できる。
 - 【0006】 治療器 近郊の徐牧田の副御子リバリー装置 は当業界で開建である。 近常、これらの婆羅は拡散制御 システム、 長速分配装置、海際制御マトリックス又は模 女/分解性マトリックスとして特徴付けられる。
 - 【6067】米国特許第3,538,214号明潔書では、活金成分含有範頼コアが胃腸管内の外酸に可謝性のフィルム改質剤を含育した非水溶性コーティングで短頭された試散剤源袋間について関系している。
 - 【0008】放出手段を有する不溶半浸透を整で到入る れた話性消及び改造有効溶質のコア組成的である浸透 値の何が米無向計第3,845,770号次が第3,9 16,899号明酬書で配載されている。これらタイプ のデリバリー毎個に関する麦皮の修正がそれらの設出符 住在改善しようとする努力の結果曲条界で配載された た。米田特が第4,256,108号、第4,160,

87号、第4, 327, 725号及び第4, 612, 0 0.8号明細書ではこのような改善されたデリバリー数置 について開示している。

【0009】米国特許第4、851、228号明編書及 び1987年7月15日付で出願された同時係更米国特 許出頭第73,781号明細書では、常餐及び外液の販 方に実質上浸透性である耐入制御多孔壁物質で包囲され た浸透器性組成物の内部コア区画を含むシステムについ て囲示している。これらのシステムは広範囲の治療活性 剤に関する浸透分配装置である。1989年5月1日付 20 び侵食/分解性マトリックスがあるが、但しこれがすべ で出願された同時係風米国特許出謝第348、099号 明細書では、ドラッグデリバリー装置内に含有された制 御放出溶解モジュレーターの影響下で制御されるこのよ うなデリバリーシステムについて開示している。米国特 許第4、795、644号明細書でもドラッグデリバリ 一装置内に含有された非水溶非拡散性荷電樹脂の影響下 で制御されるこのようなデリバリーシステムについて朗 示している。

【0010】米国特許第4、755、180号明御書で は有益剤及びその有益剤の溶解度を調節するボリマーコ 20 一ト浸透有効溶質を含有した投業形について期示してい

【0011】拡散制御及び摂食/分解性装置に関する多 数の例は、制御ドラッグデリバリー:基礎及び応用、第 2版、J. R. ロピンソン及びV. H. L. リー編集, マーセル・デッカー社。ニューヨーク及びパーゼル、1 987年 (Controlled DrugDelivery: Fundamentals an d Applications, 2nd Edition, J.R.Robinson and V.M. L. Lee, Bds., Margel Bekker, Inc., New York and Ba sel, 1987) 及び制御ドラッグデリバリー: 基本概 80 念、第 I 及びII巻、S. D. ブランク編集、CRCプレ ス社、ポカ・レートン、F1, 1983年 (Controlled Brug Deilvery: Basic Concepts, Vols 1 and 11, S. D. Brunk, Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, Fl., 1 983) で詳細に記載されている。

【0012】本発明は血漿コレステロールレベルの低下 をそれが必要な対象において高めるための方法に関し、 その場合において上記対象に無端性の治療上省効量の日 MG-CoAレダクターゼ阻害綱を時間制御投与する が、その方法によれば血漿コレステロールレベルの相当 40 的又は改善的減少を意外にも示し、更に対象の血流中で 循環するHMG-CoAレダクターゼ組密剤の量を有意 に減少させ、それにより慣用的急速放出剤率の経口投与 が利用された場合における同様のパラメーターと比較し て阻害剤に対する対象の末梢又は非肝臓接触を少くする ことができる。

【0013】本発明の一酸様は、使用環境への治療活性 成分の制御放出用にドラッグデリバリー装置を利用して 対象に無雾性の治療上省効量のHMG-CoAレダクタ 一ゼ國書剤を時間制御投与することからなる、血漿コレ 50 成物である。

ステロールレベルの低下をそれが必要な対象において高 めるための方法に関する。

【0014】ここで用いられる"時間傾御殺与"という 表現は、広義には6~24時間にわたる使用環境中への 活性形又はプロドラッグ形におけるHMG-CoAレダ クターゼ阻害剤の制御放出を意味する。治療有効量のH MG-CoAレダクターゼ興害剤の時間制御費与は当業 者に公知の様々な製剤操作で行える。それらの操作には 拡散領御システム、侵遷装置、密解領御マトリックス及 てではない。

【0015】本方法で用いられるドラッグデリバリー線 置の1クラスとしては、(A)(a)拡散水溶性HMG-CoAレダクターゼ盟密剤及び浸透性有効剤からなるコ ア組成物並びに (B) コア組成物を包囲しかつ (i) 水 に浸透性であるが但し溶質に実質上非浸透性であるボリ マー物質及び((1) (1) 及び(11) の総重量に対して 1~75重量%の全体に分徴された少なくとも1程 の水浸出性孔形成数加潤から製造される非水溶性壁叉は (C) 上記コア組成物を包囲しかつコア組成物に実質上 非浸透性で使用環境下における外液の造過に対して浸透 性である事漫談性物質から製造される実質上無利の非水 溶性壁(離配壁は非水溶性壁から治療剤放出用の手段を 有する) からなるドラッグデリバリー装置がある。

【0016】このクラスのドラッグデリバリー装置の例 は、ドラッグデリバリー装置のコア組成物が(a) 非水 溶性非拡散性荷電制脂及び(b)上配制脂と同様の荷電 を有する拡散水溶性イオン化HMG-CoAレダクター ゼ胆害剤からなる装置である。

【0017】 このクラスのドラッグデリバリー装置の例 として、ドラッグデリバリー装置のコア組成物が(a) (1) 全体に分散された少なくとも1種の孔形成添加剤 を含有する非水溶をコートで包囲され又は (11) マトリ ックス基質に分散された溶解度隔離剤及び(b)拡散水 溶性HMC-CoAレダクターゼ阿害剤からなる装置も ある。

【0018】本発明の第二態様は:

a) HMG-CoAレダクターゼ印象剤及び

b) メトセル (Methocel) K15M, E5、E4M、K 4M, K100M及びK100LV又はそれらの組合せ のようなヒドロキシプロピルメテルセルロースからなる 条放性医薬組成物に関する。この影響の例は、HMG-CoAレダクターゼ担害剤が下記のような式(I)及び (11) の化合物であって、ヒドロキシブロピルメチルセ ルロースがメトセルK15M、メトセルE5、メトセル E4M又はそれらの組合せから選択される組成物であ る。もう1つの本発明の例は、HMG-CoAレダクタ 一ゼ四海剤が単位投業量の4~17重量%、ヒドロキシ プロピルメチルセルロースが19~43重量%である組

特開平4-243838

【0019】1クラスにおいて、HMG-CoAレダク ターゼ阻害翔が単位投薬量の約16~17重量%、ヒド ロキシブロビルメチルセルロースが28~34強量%で ある組成物がある。更にこのクラスの例としてヒドロキ シプロビルメチルセルロースが:

- a) 約20~21意量%のメトセルE 5 及び約8~9単 最%のメトセルK15M:
- b)約8~9重量%のメトセルE5及び約24~25重 量%のメトセルK15M;又は
- c) 約33~34重量%のメトセルK15M;から選択 10
- される組成物がある。具体的には、このクラスの例は: (a) 約16~17重量%のロバスタチン、約20~21
- 塩量%のメトセルK16以; (b) 約16~17重量%のロバスタチン、約8~9重量
- %のメトセルE5及び約24~25単量%のメトセルK 15M: 来は
- (ε)約16~17重量%のロバスタチン及び約33~8 4 重量%のメトセルK15M;から選択される組成物で 35.
- クターゼ随害剤が単位投薬量の約4~12重量%、ヒド ロキシプロビルメデルセルロースが約19~43重要% である組成物がある。更にこのクラスの例として、ヒド ロキシプロビルメテルセルロースが:
- (a) 約38~40 電器%のメトセルK15M:
- (b) 約19~20重量%のメトセルE4M:又は
- (e) 約42~43重量%のメトセルK15M;から選択 される組成物がある。具体的には、このクラスの例は:
- (a) 約4~5重量%のシンパスタチン及び約19~20 重量%のメトセルE 4 M:
- (b) 約4~5重量%のシンパスタデン及び38~40重
- 量%のメトセルK 1 5 M: (c) 約11~12重量%のシンパスタチン及び約19~
- 20重量%のストセルE4M: (d) 約11~12重量%のシンパスタテン及び42~4
- 3重量%のメトセルK15M;
- (e) 約7~8重量%のシンパスタチン及び39~40重 量%のメトセルK15M:又は
- (f) 約7~8重量%のシンパスタチン及び19~20重 量%のメトセルE4M;から選択される組成物である。 【0021】本方法で利用されるHMG-CoAレダク ターゼ阻害剤としては下記構造式 (I) 及び (II) で示
- される化合物:

【化2]

- 10 m (1)
- (上記式中: R! は(I) C1-11アルキル (2) 配換C:・・・アルキル(1以上の配換基は:
 - (a) ヒドロキシ
 - (b) C1-4 アルコキシカルポニル
- (c) C₁₋₈ アシルオキシ (d) C1-e シクロアルキル

(6)

- (e) フェニルから案択される)
- (3) C₃₋₈ シケロアルキルである; R² は(1) メチル
- (2) 配換C1-10アルキル (置換基は:
- (a) ヒドロキシ
- 【0020】第二クラスにおいて、HMG-CoAレダ 20 (b) C:-s アシルオキシから選択される)
 - (3) C₁₋₅ アルコキシカルポニル
 - (4) ヒドロキシである: R3 は(1) 水素 (3) 置換C₁₋₁ アルキル (置換基は:
 - (2) C₁₋₈ アルキル
 - (a) フェニル
 - (b) ジメチルアミノ
 - (c) アセチルアミノから選択される)
 - (4) 2. 3-シヒドロキシブロビルである: a. b. c 及びdは各々単結合を表すか又はa、b、c及びdのう 80 ち1つは二連結合を表すか又はa及びc双方もしくはb 及びd双方は二重結合を表すが、但しaが二重結合であ る場合にR² はメチル、置換C₁₋₁。アルキル又はC₁₋₂ アルコキシカルポニルである] 又はその業学上許容され る地がある。
 - 【0022】構造式 (I) 及びR³ が水素以外である構 進式(II) で示される化合物は希性部分のプロドラッグ 形、即ちR³ が水楽である構造式 (11) で示される化合 物として記載されてきた。
 - 【0023】これらHMG-CoAレダクターゼ阻害剤 の1クラスは: R1 がC1-10アルテルである;
 - R2 が(1) メチル又は
 - (2) ヒドロキシである:式(I) 又は(II) の化合物で ある.
 - 【0024】 このクラスの化合物の例は:
 - (1) 7- [1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) -ヘキサヒ ドロ-2 (S), 6 (R) -ジメデル-8 (S) -
 - (2, 2-ジメチルプチリルオキシ) ナフタレニルー1
 - (3)) 3 (R), 5 (R) ジヒドロキシヘプタン 酸:
 - 50 (2) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) ヘキサビ

特開平4-243838

ドロー2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2 (S) -メチルプチリルオキシ) ナフタレニル-1

- (S)] -3(R), 5(R) -ジヒドロキシヘプタン 酸:
- (3) 7- (1、2、6、7、8、8 a (R) ヘキサヒ ドロー2 (S) -メチルー6 (R) -ヒドロキシー8 (S) - (2 (S) -メテルブチリルオキシ) ナフタレ エルー1 (S)] - 3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシ ヘフタン酸:及び
- ドロ-2 (S) -メチル-6 (S) -ヒドロキシ-8 (S) - (2 (S) -メチルブチリルオキシ) ナフタレ エルー1 (S)] - 3 (R), 5 (R) - ジヒドロキシ ヘプタン酸:又はそれらの素学上許容される塩、特にト リス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム進からな る群より選択される化合物である。
- 【0025】このクラスの化合物の例としては: (1) 6 (R) - [2-[8 (S) - (2 (S) -メチル プチリルオキシ) - 2 (S), 6 (R) - ジメチル-1. 2. 6. 7. 8. 8 a (R) - ヘキサヒドロナフチ 20 シンパスタチンの開環ジヒドロキシ酸であるHMG-C ル-1 (S)] エチル] -4 (R) -ヒドロキシ-3, 5、6ーチトラヒドロー2Hーピランー2ーオン (一般名ロバスタチンとして知られる):及び (2) 6 (R) - [2-[8(S)-(2,2-ジメチル プチリルオキシ) - 2 (S), 6 (R) -ジメチル-1、2、6、7、8、8 a (R) -ヘキサヒドロナフテ ル-1(S)) エチル]-4(R)-ヒドロキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン (一般名シンパスタチンとして知られる);からなる群 より選択される化合物がある。

【0026】本方法で利用されるHMG-CoAレダク ターゼ剛書剤は具体的に交献で記載された公知操作に従 い無造されることが都合よい。例えば米国特許第4、2 31, 938号、第4, 342, 767号、第4, 44 4. 784号及び第4. 346. 227号明維書ははパ スタチン、シンパスタチン及びその顕環ジヒドロキシ酸* *並びにプラバスタチンについて関示している。 【0027】本発明の方法で利用できるドラッグデリバ

リー装置は、活性剤として前配HMG-CoAレダクタ ーゼ機害剤を利用することにより文献で具体的に関示さ れた公知操作に從い製造されることが都合よい。例えば 米国特許第3、845、770号、第3、916、89 9号、第4、256、108号、第4、160、452 号、第4、200、098号、第4、285、987 号、第4、327,725号、第4、612,008 (4) 7- (1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) - ヘキサヒ 10 月、第4, 851, 228号及び第4, 795, 644 号並びに1987年7月15日付で出願された同時係属 米国特許出願第73,781号、1989年5月1日付 で出版された第348,099号明細書 【0028】下記実施例は特許請求発明の方法及び本発

12

明の方法で利用されるドラッグデリバリー被償の製造に ついて説明するが、それらは特許造成の範囲で記載され た発明を下記実施例に固定すると解釈されるわけではな Da.

[0029] 救施例1

OAレダクターゼ融密剤の7-[1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) -ヘキサヒドロ-2 (S) . 6 (R) -ジメ チルー8 (S) - (2, 2-ジメチルプチリルオキシ) ナッタレニルー1(S))-3(R),5(R)-ジヒ ドロキシへプタン酸をアンモニウム塩として経口ポーラ ス投薬(急遽放出)又は24時間にわたる凝綻的胃内注 入(シミュレート制御放出)でイヌに投与した。双方の ケースにおいて、各イヌは上記HMG-CoAレダクタ 一ゼ阻害剤の28日間にわたる10kg/kg/日の投与を 80 うけた。血染コレステロールを全減験にわたり制定し、 某物処理レベルを各イヌにおいてコントロールコレステ ロールレベル(投業前)と比較した。上記HMG-Co Aレダクターゼ阻害剤の健愛血漿レベルを各薬物投与期 間の16日目に測定した。 結果は表1で示されている。 【0030】 売1:イヌにおける経口急速放出及び胃内 注入後の血漿コレステロール及び阻害剤レベル

	血酸コレステロールの 平均最大減少率 (%、平均値±SD)	ピーク循環直接 蒸物レベル (ng/el、平均億±SD)
急速放出	3 1	3575
胃内注入	60±4, 0	75±12.5°

* ロニイヌ1匹 n=イヌ4匹

【0031】前記HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の 質内注入(シミュレート制御放出)がコレステロールレ ベルを改善低下し、急速放出物品と比較した場合に率物

かである。

[0032] 実施例2

実施機1と間じHMG-CoAレダクターゼ関条割を経 の機関レベルを減少させることは結果(表1)から明ら 50 口ボーラス投稿(業機充填カプセル、急速放出)又は経

口制御放出製剤としてイヌに投与した。双方のケースに おいて、各イヌは全1日最100mgで的記HMG-Co Aレダクターゼ阻害剤の投与をうけた。下記実施例3で 製造されるような機関調節浸透ドラッグデリバリー装置 は6~10時間にわたり薬物をインビトロで制御放出し た。布滑コレステロールを全試験にわたの制定し、基物率

14 *** 処理レベルを各イヌにおいてコントロールコレステロー** ルレベル(投棄前)と比較した。循環阻害剤レベルを各 薬物役与期間の16日目に測定した。結果は表2で示さ **れている。**

【0033】表2:イヌにおける経口急速放出及び制御 放出後の血清コレステロール及び血糖薬物レベル

血清コレステロールの	
減少率%	

ピーク循環血漿薬物レベル (ng/el)

イヌNo.	急速放出	制御放出	急速放出	制御放出
0 1	8	26	571	203
0.3	20	30	1946	213
3 7	2 4	44	249	273
6.6	8	23	565	127
8 1	22	40	652	113
84	16	20	989	187
8 5	1 5	3 5	3940	319

【0034】これらの結果(表2)は、前配HMG-C ル低下の一貫した改善を示し、慣用的急速放出器ロボー ラス投稿と比較した場合に循環薬物レベルを有意に減少 させることを示している。

【0035】実施例3

HMG-CoAレダクターゼ直告刺7-(1, 2, 6, 7、8、8 a (R) -ヘキサヒドロー2 (S) 、6 (R) - ジメチル-8 (S) - (2, 2-ジメチルプチ リルオキシ) ナフタレニル-1(S)]-3(R),5 (R) -ジヒドロキシヘプタン酸トリス (ヒドロキシメ 0 X 8 − 1 0 0 及び負荷電機脂を含有した多数のドラッ グデリバリーシステムを製造した。1:4.13:3. 94:1.97:0.98:0.0024比で選ぜられ た7- [1, 2, 6, 7, 8, 8a (R) - ヘキサヒド ロー2 (S), 6 (R) -ジメチル-8 (S) - (2. 2-ジメチルプチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S)) - 3(R), 5(R) - ジヒドロキシヘプタン 酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩: トロメタミン遊離巡墓:マンニトール:ダウエックス8 ロキシアニソールを含有する根理類粒を得た。乾燥した 顆粒をスチアリン酸マグネシウム (O. 5%w/w) で 情沢化し、ストークス (Stokes) Fープレス打続機の3 /8" (0.95cm) 標準凹影打練ダイで305mcコア 区国に圧縮した。次いで350 pm厚徹孔質コートをこ れらのコアに適用した。アセチル含有率39%の酢酸セ ルロース54g及びアセチル含有率32%の酢酸セルロ ース18点をジクロロメタン/メタノール密媒プレンド に溶解した。これに水/メタノール溶媒プレンドに溶解

400 14、4gを加えた。複合溶液は約1:10: OAレダケターゼ阻害剤の制御放出投与でコレステロー 20 15比で水:メタノール:ジクロロメタンを含有してい。 た。この檸薇をユニーグラット (Uni-Glati)流動層コー ティング機でコア上にスプレーした。これらの焦層から 双方とも塩化ナトリウムで修發化された容量900mlの 37℃、pH1. 2HC1機衡液及びpH8. 0リン酸緩衝 腋中への7- (1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) -ヘキ サビドロー2 (S), 6 (R) ージメチルー8 (S) ー (2, 2-ジメチルプチリルオキシ) ナフタレニル-1 (S)] - 3 (R) , 5 (R) - ジヒドロキシヘブタン 酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩の チル) メチルアンモニウム塩、ダウエックス (Dowex) 5 80 インピトロ放出は 5 0 rpm で一定理論下USP ディソル ーション・メソッド (USP Dissiption Method) #2装置 を用いてモニターした。pH1. 2で評価された装置はヒ ト胃場管の様々なpH条件をシミュレートするため4時間 後にpE8媒体中に移した。HPLCを用いて薬物に関し 調べた。7- [1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキ サヒドロー2 (S), 6 (R) ージメチルー8 (S) ー (2, 2-ジメチルプチリルオキシ) テフタレニルー1 (S)] - 3 (R) , 5 (R) -ジヒドロキシヘブタン 酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム塩の ○X8-100:ポリピニルピロリドン:プチル化ヒド 40 数出は14時間以上も続き、ほぼ一定の割合で約70% が蚊出された。

[0036] 実施例4

コア錠剤を突続例3で記載されたように製造したが、但 しダウエックス50X8-100の代わりにアニオン系 樹脂アンパーライト (Amberlite) IRP - 6 4を用い た。コア (300mg) をストークスドープレスの3/ 8″標準四形打絶ダイで圧縮した。微孔賞コーティング を流動層コーティング技術でコアに適用した。コーティ ング溶液は酢酸セルロース398-30 54g、酢酸 されたソルビトール52g及びボリエチレングリコール 50 セルロース3208 18g、ソルビトール52g及び 25

ポリエチレングリコール400 7.2gを含有した 水:メタノール;塩化メチレン(1:10:15) 共器 媒中で調製した。約370μm厚の微孔質壁を適用し た。

【0037】実施例5

負荷電樹脂としてアンバーライト 1 R P - 6 4 を含有し た多数のドラッグデリバリーシステムを下記のように魏 造する:各々1:4:4:2:1:0.003で混ぜら れたHMG-CoAレダクターゼ阻害剤の7-〔1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒドロー2 10 る。 (S), 6 (R) ージメチルー8 (S) - (2, 2-ジ メチルブチリルオキシ〉ナフタレニル-1(S)]-8 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘブタン酸トリス (ヒ ドロキシメチル) メチルアンモニウム塩、トロメタミ ン、マンニトール、アンパーライト IRP-64、ポリ ビニルピロリドン及びプチル化ヒドロキシアニソールを 含有する湿潤顆粒を得る。コア錠剤は単一ステーション ストークスドープレスの3/8″標準凹形打錠ダイで3 0 0 mg毎に厳機戦銃を圧縮することにより製造する。次 育率32%の酢酸セルロース18g及びアセチル含有率 39米の酢酸セルロース54gをジクロロメタン/メタ ノール溶媒プレンドに溶解する。これに水/メタノール 溶媒プレンドに溶解されたポリエチレングリコール40 0 20gを流動増強剤/可塑剤として加える。複合溶 液は約1:10:15比で水:メタノール/ジクロロメ タンを含有している。この溶液を市販ユニーグラット流 動層コーティング機でコアにスプレーする。100~2 0 0 ミクロン厚の盛を適用する。径 0. 1 5 mmの孔を半 浸透性壁に設けて、コア組成物に放出手数を形成する。 [0038] 実施例6

多数のドラッグデリバリー装置をHMC-CoAレダク ターゼ阻害剤の7- (1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒドロー2 (S), 6 (R) - ジメチルー8 (S) - (2 (S) -メチルプテリルオキシ)ナフタレ ニルー1 (S)] -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシ ヘプタン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニ ウム塩及び負荷電不溶性樹脂アンパーライトIRP-6 4で製造する。各々1:4:4:2:1:0.063で 混ぜられた7-(1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) -へ 40 キサヒドロ-2(S)、6(R)-ジメチル-8(S) - (2 (S) -メチルブテリルオキシ) テフタレニルー 1 (S)] -3 (R), 5 (R) -ジヒドロキシヘプタ ン酸トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム 塩、トロメタミン、マンニトール、アンパーライト1R P-64、ポリビニルピロリドン及びプテル化ヒドロキ シアニソールを含有する湿潤顆粒を得る。コア区画は実 施例3のように3/8"標準凹形打錠ダイで300畝毎 に乾燥顆粒を圧縮することにより得る。次いで微孔質壁

6g及びアセチル含有率32%の酢酸セルロース36g をアセトン/メタノール溶媒プレンドに溶解する。これ にメタノールに溶解されたニコテンアミド54gを孔形 成剤として及びボリエチレングリコール400 40g を流動増強剤/可塑剤として加える。この溶液をユニー グラット流動層コーティング縦でコアにスプレーし、1 60 cm履の徴孔闡聴を形成する。次いでこの徴孔関壁 を実施例5で記載されたように半浸透性壁でカバーし、 極0、15mmの孔を鍛孔演及び半浸透性壁の双方で設け

16

[0039] 実施例7

多数のコア錠剤を実施例3で記載されたように製造す る。これらのコアを実施例5で記載されたように0.1 5 mm径の孔がある200 mm県の半足透性数でコートす る。次いで装置を1:25重量比で混ぜたポリビニルビ ロリドン及びソルビトールの水溶性混合物の100μm 厚層でスプレーコートする。次いでこの層はアセチル含 省率32%の酢酸セルロース、アセチル含有率39%の 酢酸セルロース及びソルピトールの1:1:1プレンド いで半浸透性壁をこれらのコアに適用する。アセチル含 20 のジクロロスタン:メタノール:水溶液をスプレーコー トすることにより100ミクロン摩徴乳質型でカバーす る。ソルビトールは孔形成縁加剤として配合する。 [0040] 実始例8治療剤ロパスタチン(6(R)-(2-(8(S)-(2(S)-メチルプチ リルオキシ) - 2 (S), 6 (R) - ジメチル- 1, 2, 6, 7, 8, 8 a (R) - ヘキサヒドロナフチルー 1 (S)] エチル) - 4 (R) - ヒドロキシー3. 4. 5. 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン) 含有

- マトリックスデリバリーシステムを用いた錠剤を下記ス 50 テップ順序で製造した: (所定量を用いて難到1000 個を製造した) プテル化ヒドロキシアニソール(0.04g)をS D3A無水アルコール(12.6g)に溶解した;
 - 2. 得られた密波をアルコール対水の比率ャ/ャが25 /75となるような量の蒸馏水と混ぜた;
 - クルセルLF(4、8 g) をステップ2のアルコー ル/水混合欲に分散した;
- 4. 下記翰末を遊曝形ミキサーに連続的に加え、15分 聞ミックスした: ラクトース (115.2g)、ロバス タチン(40g)、アピセル101(10g)、メトセ
- ルE5 (50g)、メトセルK15M (20g); ミキサー内で、ステップ3の溶液をステップ4の粉 宋ミックスに1、6~2分間かけで加えた;
 - 6. 遊覧を更に8~8. 5分間続け、現状粉末トレーを 50°で一夜乾燥した; 7. 次いで乾燥顆粒を粉砕し、 ステアリン酸マグネシウム (2.4g、#60
 - メッシュスクリーンで飾分け)で滑沢化した;
 - 8. 滑沢化顆粒を11/32インチ(0.87cm)パン チ及びダイを用いF-ブレスで愛刺に圧縮した。
- を適用する。アセチル含有率39%の酢酸セルロース3 50 放出間隔は放出率85%で約8時間であった。メトセル

E5. K15M, E4M, K4M, K100M&CK1 0.0 % Vのようなヒドロキシブロビルメチルセルロース エーテルはダウ・ケミカル社 (Dow Chemical Company) から入手できる。この処方において他のすべての物質が 市販されている。

18 * [0041] 実施例9~10 治療剤ロベスタチン含有マトリックスデリバリーシステ ムを用いた錠剤を実施列8の操作に従い製造したが、但 し組成に関して下記量に代えた:

ブチル化ヒドロキシアニソール
SDSA
クルセルL.F
ラクトース
ロバスタチン
アピセル101
メトセルE 5
メトセルK 1 5 M
ステアリン酸マグネシウム

実施例9の処方は14時間の放出間隔(85%)を有 し、一方実施例10の場合は18時間で85%放出を示 した。

[0042] 索納例11

治療剤シンパスタチン(6 (R) - [2 - [8 (S) - 20 6. 次いで乾燥顆粒を粉砕して大きな蒸臭塊を除去し、 (2, 2-ジメチルブチリルオキシ) -2 (S), 6 (R) -ジメチル-1, 2, 6, 7, 8, 8a(R) -ヘキサヒドロナフチル-1 (S)] エチル] -4 (R) ーヒドロキシー3、4、5、6ーテトラヒドロー2Hー ピランー2ーオン) 含省マトリックスデリバリーシステ ムを用いた差別を下記ステップ順序で製造した: (所定 量を用いて鍵削1000個を製造した)

- 1. ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA) (0.0 4g) をエタノール (20g) に溶解した;
- (2.50g) を水 (60g) に溶解し、その水溶液を ステップ1のエタノール溶液に接伸しながら徐々に加え * .
- 3. シンパスタチン (10.0g)、微孔質セルロース (アピセルoH101) (10,0g),ラクトース(1 26.46g)、ヒドロキシブロビルセルロース (HP C LF-NF) (4、0g) 及びヒドロキシブロビル メチルセルロースE4MCR (メトセルE4MCR)

実施例9(g) 実施例10(g)
0. 0	4 0.04
1.8	20
4.8	4. 8
95.2	75.2
4.0	40
20	4 0
20	
6.0	8 0
2. 4	2. 4
- (40	○~1 た方前所をよせ。

- (40.0g) を高勢所ミキサー内でプレンドした:
- ステップ2の最終溶液をステップ3の粉末ミックス にミキシング下で加えた;
- 湿疹原始を激動層依頼により1時間乾燥した:
- しかる後ステアリン酸マグネシウム (2.0g) とプレ ンドレ、磐新プレスを用いて圧縮した。
- 7. 得られた徳翔をユニグラットカラムコーターにより HPMC (6cps) (1, 65g), HPC LF-NF (1、65g)、二酸化デタン(1、50g) 及び結制
- タルク(0.60g)でフィルムコートした。 放出間隔は放出率85%で約5時間であった。この実施
- 例1及び実施例12~16におけるフィルムコーティン グはシンパスタチンの放出を修正するために考えられた 2、アスコルビン酸(6.0g)及びクエン酸一水和物 80 わけではない。本明細書及び特許請求の範囲全体にわた
 - り、K15CR又はE4MCRのようなCR (制御放 出)グレードメトセルがK15M又はE4Mのような非 CRグレードの代わりに用いてよいと理解されるべきで asa.

[0043] 実施例12~14

(本体:部119

治療剤シンパスクチン含有マトリックスデリバリーシス テムを用いた健剤を実施例11の操作に従い製造した が、但し組成に関して下記量に代えた:

	>4000 to 1 2	School 1 3	Season I a
		(重g)	
BHA	0.04	0.07	0.07
エタノール	20	3 5	3 5
アスコルビン酸	5.0	10.0	10.0
クエン酸一水和物	2. 5	5. 0	5. 0
水	6.0	105	105
シンパスタチン	10.0	40.0	40.0
アピセルPH101	10.0	20.0	20.0
ラクトース	86.46	194.43	104.43
HPC-LF-NF	4.0	7. 0	7. 0

ADDRESS 1 9

	(11)		特閣平4-243838
19			20
メトセルE 4 MC R	-	70.0	_
メトセルKI5MCR	80.0	-	160.0
ステアリン酸マグネシウム	2. 0	3. 5	8. 5
コーティング			
HPMC 6 cps	1.65	3.30	3.30
HPC-LF-NF	1.65	3.30	3. 30
二酸化チタン	1.50	3,00	3, 00
タルク	0.60	1, 20	1. 20

「菜店倒120地方は16時間の放出等(86%)を示 し、実店倒13の場合は8時間(80%)であり、実施 別2元を用いた能利を実施到110場件に必要達する 例14は18時間(30%)を示した。 が、私に構成に関して下途型に代える: か、私に構成に関して下途型に代える。

[0044]	実施例 1	$5 \sim 1$	6
--------	-------	------------	---

実施例15 (g)	実施例16 (g)
0.05	0, 05
2 5	2 5
5. 0	5. 0
2.5	2. 5
7 5	7.5
20.0	20.0
12. 5	12. 5
102.45	152.45
5. 0	5. 0
100.0	-
_	50.0
2. 5	2. 5
1.65	1.65
1.65	1.65
1. 50	1.50
0.60	0.60
	0. 05 25 5. 0 2. 5 75 20. 0 12. 5 102. 45 5. 0 100. 0 - 2. 5

(0045) 当業者であれば、他の希釈和、除此助は、 統合列及が指次制が創業協博で具体的に記載された 物質に代わり同等の観察で用いうとお認識するであろう。このような希釈和の別はラクトース、リン酸ニカル シウム、アビルト版びスクロースである。既体加土別 安定制はBHA、BHT、アスコルビン機及びクエン酸 から運転してもよい。可能な場合剤の買は耐セラチン化 デンブン、PVP、セルロース、デンプンペースト及び スクロースである。 海沢剤はステアリン酸マグネシウム、二酸化ケイ素、ステアリン酸及び水素添加脂粉油から選択してもよい。

【0046】単位授業の重量に言及される場合、このような重量は活性制、キャリアペース、希釈剤、酸化防止 類、結合剤、得沢剤及びあらゆるフィルムコーティング を含めた単位投資者の重算を意味する。

フロントページの続き

(51) Int. Ct. 5	裁別記号	庁內整理番号	PΙ	技術表示箇所
A 6 1 K 31/365	ADN	7475-4C		
C 0 7 D 309/90		6701-4C		

(12)

特閣平4-243838

(72)発明者 チュング ユエン ルイ アメリカ合衆国, 1944年 ペンシルヴァニ ア, ランスデール, ショーメイカー ウエ イ 423 (72)発明者 アーノルド ジェー、レプタ アメリカ合衆国。60か9 カンヴス、ロー レンス、ヤナ ドライヴ 1208 エドワード エム、スコルニタ アメリカ合衆国。19966 ペンシルヴアニ ア、ウインヴリド、ウイツクフイールド ロード 811